

THERAPIE WOCHE

Heft 23 □ 4. Juni 1990

I N H A L T

Editorial

Wie maligne ist Rheuma?

EULAR-Eulen aus Athen

Leitartikel

K.-H. Arndt

Sportmedizin in der DDR — Was bleibt?

Rückblick und Ausblick 1661

Aktuelle Meldung

M. Viol

Wichtiger Schritt aus der zentralistischen Medizin:

Thüringer Sportärzte jetzt im Verein stark 1664

Up to date-Service

Festbetragsregelung Stufe 2: Gravierende Unterschiede in Chemie,
Pharmakokinetik und Pharmakodynamik werden ignoriert:

Salzsäure = Schwefelsäure, Testosteron = Östradiol, Adam = Eva!? 1666

Thema der Woche: Herzinfarktnachsorge

M. J. Halhuber

Umfassende Herzinfarktnachsorge in Klinik und Praxis:

Mehr Gärtner als Feuerwehr sein! 1678

Der Patient sollte Spezialist seiner Krankheit werden

F. Schwarz

Die fünf Schritte beim Myokardinfarkt 1681

C. Halhuber

Funktionsdiagnostik nach Herzinfarkt: Wie gehen wir heute vor? 1682

Maßnahmen, die Lebensdauer und -qualität positiv beeinflussen

| | |
|---|-------------|
| K.-A. Bungeroth | |
| Medikamentöse Sekundärprävention nach Herzinfarkt: | |
| Wie behandeln, welcher Nutzen | 1695 |
| <i>Lediglich Betablocker senken die Mortalität nach Herzinfarkt</i> | |

| | |
|---|-------------|
| H.-G. Ilker | |
| Sportlich aktive Koronarpatienten: Wo ermutigen, wann bremsen? | 1708 |
| <i>Auf die Sportart und -dosierung kommt es an</i> | |

| | |
|---|-------------|
| K. Siegrist | |
| Psychosoziale Aspekte der koronaren Herzkrankheit: | |
| Hier ist der Hausarzt gefordert | 1713 |
| <i>Geringer sozialer Rückhalt erhöht Risiko eines Reinfarktes</i> | |

Klinik und Praxis

| | |
|---|-------------|
| K.-H. Krause | |
| B-Vitamine und Epilepsie (III). | |
| Spezielle Untersuchungen zur Biotin-Hypothese | 1718 |
| <i>„Tottering-Maus“ als Tiermodell sehr hilfreich</i> | |

| | |
|---|-------------|
| W. Scheiderer / H. Jeschke / W. Puhl / W. Dern | |
| Anschlußheilbehandlung: Wie effektiv ist die Direktverlegung | 1726 |
| <i>Trennung von Familie und sozialem Umfeld wird vermieden</i> | |

| | |
|----------------|-------------|
| Reviews | 1671 |
|----------------|-------------|

Interview

| | |
|--|-------------|
| R. Gotzen | |
| Antihypertensiva und die Qual der Wahl: | |
| Nach welchen Kriterien soll man sie suchen? | 1677 |

| | |
|--------------------------|-------------|
| Praxis: Onkologie | 1730 |
|--------------------------|-------------|

| | |
|--------------------------|-------------------|
| Buchbesprechungen | 1705, 1725 |
|--------------------------|-------------------|

| | |
|------------------|-------------|
| Impressum | 1732 |
|------------------|-------------|

Titelbild

Das Titelbild der Therapiewoche zeigt eine Computergraphik mit dem Modell der DNA-Doppelhelix

© Foto: Bayer AG

B-Vitamine und Epilepsie (III)

Spezielle Untersuchungen zur Biotin-Hypothese

Kurzfassung: Bei sechs langzeitbehandelten Anfallskranken und drei Kontrollpersonen wurde die Konzentration organischer Säuren im Urin bestimmt, die bekanntlich bei einem Mangel an biotinabhängigen Carboxylasen vermehrt ausgeschieden werden. Die mit enzyminduzierenden Antiepileptika behandelten vier Anfallskranken wiesen erniedrigte Biotin-Spiegel im Plasma und erhöhte Säurekonzentrationen im Urin auf, was eine verminderte Aktivität von Propionyl-CoA-Carboxylase und 3-Methylcrotonyl-CoA-Carboxylase wahrscheinlich macht. Im Tierversuch wurde der Einfluß einer Biotinverarmung auf die spontan auftretenden Spike-wave-Anfälle bei der Tottering-Maus überprüft. Dabei erfolgte jeweils über 6 Stunden eine corticographische EEG-Registrierung bei 4 Mäusen unter Biotinmangel-Diät. Anfallshäufigkeit sowie Zeitdauer der epileptischen Entladungen lagen bei diesen Mäusen deutlich niedriger als bei 8 gleichaltrigen normal ernährten. Diese Resultate sprechen dafür, daß die gefundene Biotin-Erniedrigung eine Rolle im Wirkmechanismus dieser Substanz spielen könnte. Entsprechende Hypothesen werden postuliert.

Summary: Urinary organic acids known to be elevated in children with biotin deficiency were determined in 6 epileptics under long term therapy with anticonvulsants and in 3 controls. 4 patients under therapy with enzyme-inducing drugs had reduced plasma biotin levels and an elevated excretion of certain organic acids indicating a possibly decreased activity of propionyl CoA carboxylase and 3-methylcrotonyl CoA carboxylase. 2 epileptics receiving valproate sodium and the 3 controls had normal circulating biotin levels and no changes in concentrations of the investigated urinary acids. In an animal study the influence of depletion of biotin on spontaneously occurring spike wave seizures in the tottering mutant mouse was tested by electrocorticographic recordings over 6 hours in 4 mice fed with a biotin deficient diet. Frequency of seizures as well as the time of epileptic discharges were clearly lowered in the biotin deficient animals compared with 8 mice of the same age under normal food. The results indicate, that lowering of biotin, found in epileptic patients under treatment with enzyme-inducing anticonvulsants, may play a role in the mechanism of action of these drugs. Possible pathways are postulated.

Die Biotin-Hypothese — ein Erklärungsversuch zur Antiepileptikawirkung

Die im zweiten Teil dieser Arbeit beschriebene deutliche Erniedrigung der Biotin-Konzentration im Serum erwachsener langzeitbehandelter Anfallskranker war Anlaß zur Postulierung der „Biotin-Hypothese“ [39]: Eine Reduktion der vier biotin-abhängigen Carboxylasen des Menschen könnte in einer höheren cerebralen Konzentration an freiem Kohlendioxid resultieren, ein Mechanismus, der die Krampfschwelle heraufsetzt. Steigt der CO₂-Spiegel aber über ein bestimmtes Maß, sinkt die Krampfschwelle unter das Ausgangsniveau [85]. Ein solcher Mechanismus könnte die Anfälle bei Phenytoin-Intoxikation [84] ebenso erklären wie die Anfälle bei angeborenem Mangel an biotin-abhängigen Enzymen [8]. Entsprechend wurden — mit Ausnahme des Valproats — keine nennenswerten Effekte, eher Verschlechterungen, bei der Verabreichung üblicher Antiepileptika an diese Patienten beschrieben [37].

Als weitere biochemische Funktionen eines Carboxylase-Mangels im Sinne einer Anfalls-hemmung wären denkbar:

- eine Reduktion des exzitatorischen Neurotransmitters Aspartat über die Oxalacetat-Vermin-derung bei Pyruvatcarboxylase-Mangel
- eine Erhöhung des inhibitorischen Neurotransmitters Glycin über einen Propionyl-CoA-Carboxylase-Mangel (Methionin und Threonin-Metabolismus)

→ Schlüsselworte

Antiepileptika, Biotin,
biotinabhängige Carboxylasen

Die Teile I und II dieser Arbeit sind in TW 14/90 und 17/90 erschienen.

— ein Pyruvat-Carboxylase-Mangel (Serin-Katabolismus) [37].

Zunächst war aber noch unklar, ob die unter Antiepileptika-Einnahme gefundene Biotin-Abnahme tatsächlich biochemisch wirksam ist. Es wurde daher im Urin von Epileptikern nach Metaboliten gesucht, die bei Patienten mit Mangel an biotinabhängigen Carboxylasen bekanntermaßen vermehrt ausgeschieden werden.

Als weiterer Schritt zur Verifizierung der Biotin-Hypothese erfolgte ein Tierversuch, bei dem der Tottering-Maus Biotin entzogen wurde.

Bei der „tottering mouse“ (tg, chromosome 8, autosomal-rezessiv) handelt es sich um Tiere mit einer genetisch bedingten Epilepsie, die im EEG in spontan auftretenden generalisierten Paroxysmen, vergleichbar dem Spike-wave-Muster bei der menschlichen Epilepsie, zur Darstellung kommt. Mit diesem Tiermodell durchgeführte Versuche zur Erfassung der antikonvulsiven Wirkung bestimmter Ernährungsformen oder chemischer Substanzen bieten im Vergleich zu den bisherigen Verfahren, bei denen epileptische Anfälle bei den Versuchstieren exogen ausgelöst wurden, erhebliche Vorteile. Die Erfassung der Krampfaktivität erfolgt nicht mehr nur durch Beobachtung der Anfallsfrequenz und -intensität, vielmehr lassen sich die epileptischen Entäußerungen exakt anhand der Langzeit-EEG-Ableitungen quantifizieren [47].

Methodik

Organische Säuren im Urin als Maß für eine Biotin-Verarmung

Zur Feststellung einer möglichen biochemischen Wirksamkeit der Biotin-Verarmung unter Antiepileptika wurden im 24h-Urin von 6 langzeitbehandelten Epileptikern (4 Patienten mit Phenytoin, Phenobarbital, Primidon und Carbamazepin

in Monotherapie oder kombiniert behandelt; 2 Patienten mit Valproat monotherapiert) und 3 gleichaltrigen Normalpersonen organische Säuren bestimmt, die von Patienten mit Mangel an biotinabhängigen Carboxylasen vermehrt ausgeschieden werden [8]. Am Morgen nach der Sammlung des 24h-Urins wurde Blut zur Bestimmung des Biotins im Plasma abgenommen. Die organischen Säuren wurden mit Essigsäureäthylester bei PH 2,5 extrahiert und dann als Trimethylsilyl-Derivate massenspektroskopisch untersucht (GC/MS-MassenfrAGMENTOGRAPHIE).

Biotin-Entzug bei der Tottering-Maus

Acht Mäuse wurden über mehrere Wochen mit einer biotinarmer Diät (Altromin-Haltungsdiät) ernährt, bis sich die Zeichen einer Biotinverarmung durch Haarausfall manifestierten (nach 4–10 Wochen). Von acht biotinmangelernährten Mäusen starben drei, von den restlichen fünf waren vier Tiere bei korrekter Lage der Elektroden elektroenzephalographisch auszuwerten. Die Ergebnisse wurden mit denen normal ernährter gleichaltriger Mäuse verglichen, und mit dem Wilcoxon-Paardifferenz-Test ausgewertet.

Die Elektrokortikographie erfolgte mit bilateralen frontalen und parietalen Goldelektroden, die ohne Läsion der Dura mater bei den mit Evipan-Natrium (2%) betäubten Mäusen angebracht worden waren. Abgeleitet wurde mit einem 8-Kanal-EEG-Gerät (Fa. Hellige) bei einer Papiergeschwindigkeit von 15 mm/s und einer Zeitkonstante von 0,3/s über jeweils 6 Stunden. Die Ableitungen wurden in 10 Minuten-Intervalle unterteilt, in denen jeweils die Häufigkeit der Anfälle gezählt wurde sowie der Zeitanteil bezogen auf 10 Minuten errechnet wurde, in dem die Mäuse epileptische Entladungen im EEG hatten. Der Vergleich der gefundenen Wer-

te zwischen biotinverarmten und normal ernährten Mäusen erfolgte mit dem Wilcoxon-Paardifferenztest.

Ergebnisse

Organische Säuren im Urin langzeitbehandelter Epileptiker

In Abbildung 1 sind 6 Metaboliten aufgeführt, die bei Mangel an Propionyl-CoA-Carboxylase vermehrt auftreten können, in Abbildung 2 die entsprechenden Metaboliten bei 3-Methylcrotonyl-CoA-Carboxylase-Mangel zusammen mit den Konzentrationen der beiden Säuren, die im Abbauweg von Leucin nach der Carboxylierung von 3-Methylcrotonyl-CoA auftreten.

Es ist zu erkennen, daß die Ausscheidung letzterer bei den vier mit Phenytoin, Carbamazepin, Primidon und/oder Phenobarbital behandelten Patienten niedriger liegt als bei den übrigen untersuchten Personen, während die im Abbauweg vor der Carboxylierung anzu-treffenden Metaboliten bei diesen vier Patienten erhöht waren.

Die Werte für Laktat im Urin — eine Erhöhung ist bei Pyruvatcarboxylasemangel zu erwarten —, lagen bei diesen vier Patienten deutlich höher als bei den übrigen Untersuchten (Abb. 3). Die gleichzeitig mit den Urinmetaboliten bestimmten Biotinspiegel im Plasma lagen bei diesen vier Epileptikern im Vergleich zur Kontrolle deutlich niedriger.

Anfallshäufigkeit bei der biotin-depletierten Tottering-Maus

Die normal ernährten Mäuse boten zu Beginn jeder Ableitung jeweils die höchste Anfallszahl (im Mittel bis 30 Anfälle pro 10 Minuten); die Häufigkeit nahm dann nach 20 Minuten auf etwa die Hälfte ab und schwankte bis zum Ende der 6. Stunde zwischen 10 und 15 Anfällen/10 Minuten. Die biotin-depletierten Mäuse zeigten eine deutlich

Epilepsie

geringere Anfallsfrequenz mit durchschnittlich 5 Anfällen pro 10 Minuten und geringeren Schwankungen im Gesamtverlauf (zwischen 3 und max. 10 Anfälle/10 Minuten). Auch bestand zu Ableitbeginn kein

signifikanter Anstieg der Anfallsfrequenz (Abb. 4). Die Dauer der epileptischen Aktivität in den einzelnen 10 Minuten-Intervallen lag bei den biotinverarmten Mäusen deutlich unter der der normal ernährten

(Abb. 5). Beim Vergleich der Anfallshäufigkeit lag die statistische Sicherheit im Wilcoxon-Paardifferenzentest bei 0,99999999994, bei der Dauer der epileptischen Aktivität bei 1.

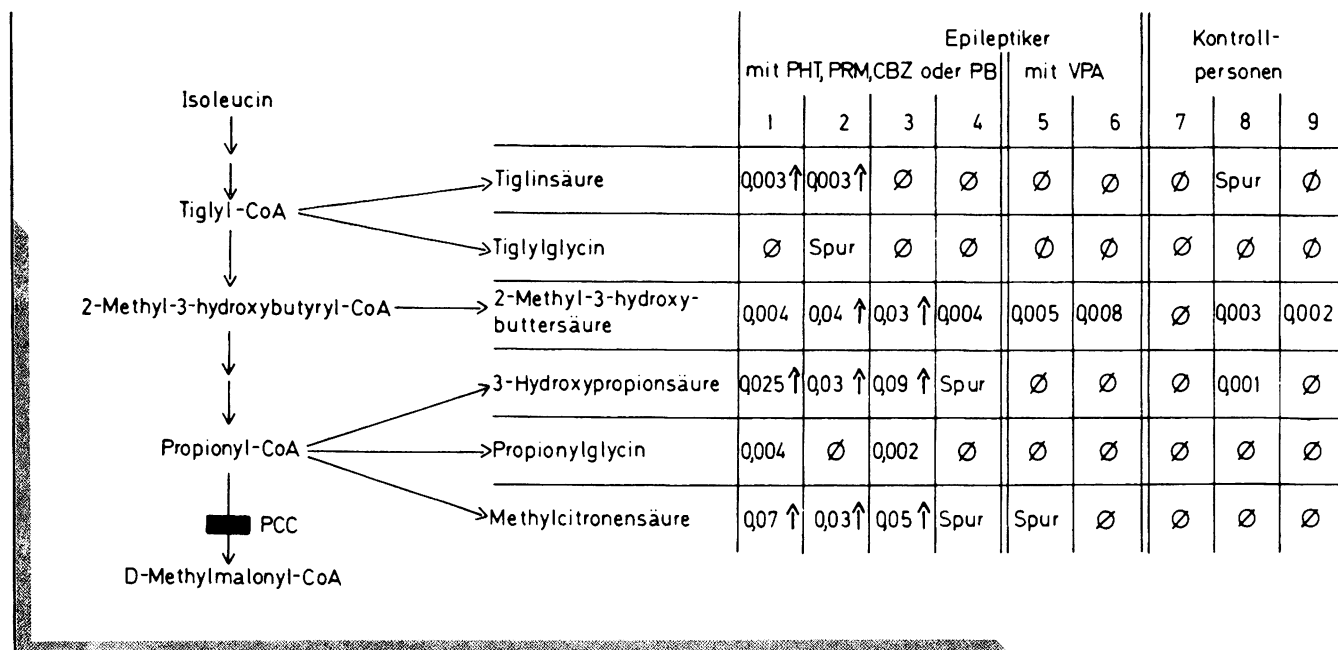


Abbildung 1 Beim Abbau von Isoleucin auftretende Säuren im Urin ($\mu\text{mol}/\text{mg}$ Kreatinin) bei 6 Epileptikern (PHT = Phenytoin, PRM = Primidon, CBZ = Carbamazepin, PB = Phenobarbital, VPA = Valproat) und drei Kontrollpersonen; PCC = Propionyl-CoA-Carboxylase, ↑ = erhöht

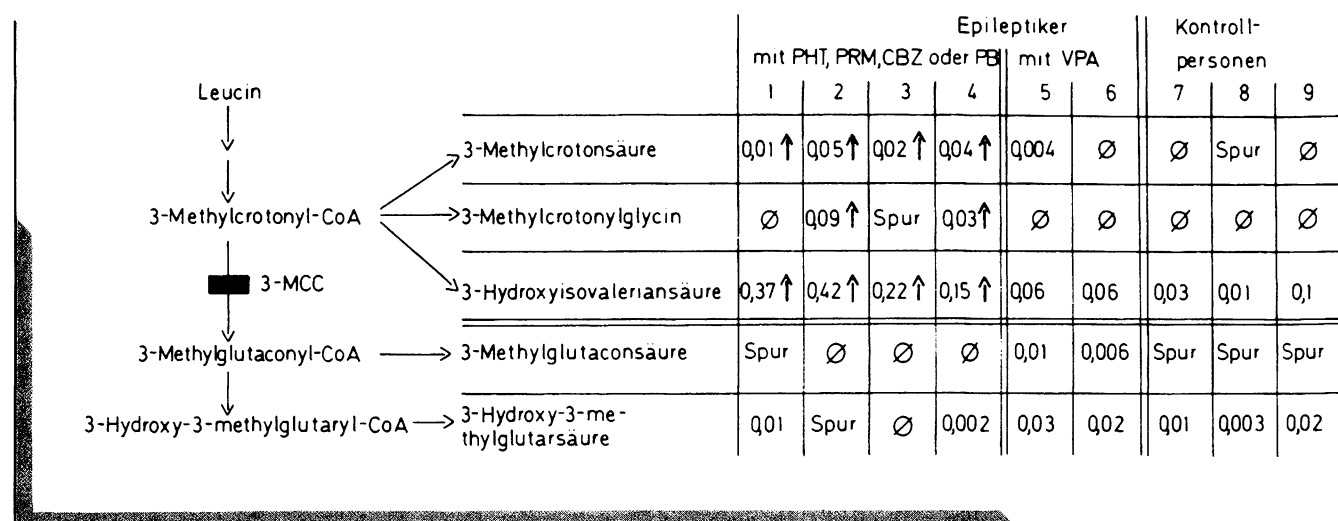


Abbildung 2 Beim Abbau von Leucin auftretende Säuren im Urin ($\mu\text{mol}/\text{mg}$ Kreatinin); 3-MCC = 3-Methylcrotonyl-CoA-Carboxylase, ↑ = erhöht

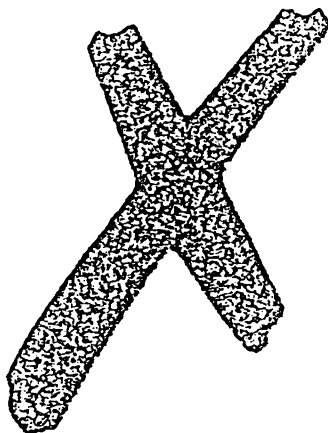
vitOrgan wünscht der Nationalelf viel Erfolg bei der WM '90 in

R



M

NeyArthros® und NeyChondrin® wichtig für Orthopädie und Sportmedizin.



Professor Dr. med. Heinrich Hess, seit Jahren betreuender Arzt der Deutschen Fußball-Nationalmannschaft und bei jedem wichtigen Turnier dabei (wie auch wieder bei der Fußball-Weltmeisterschaft in Rom), ist von der Wirksamkeit der biomolekularen vitOrgan-Präparate, u. a. von NeyArthros® und NeyChondrin® überzeugt.

In der Sankt-Elisabeth-Klinik in 6630 Saarlouis, in der er als Chefarzt der Orthopädie tätig ist, setzen er und seine Ärzte NeyArthros® und NeyChondrin® in großem Umfang mit gutem Erfolg ein.

Anwendungsgebiete: NeyArthros®-Sol: Muskel- und Gelenkerkrankungen entzündlicher und degenerativer Art. NeyChondrin®-Sol: Erkrankungen des Bewegungsapparates, der Wirbelsäule und Gelenke, Chondropathia patellae und Arthrosen, Osteochondrose, Ischialgien und Neuritiden, Rheumatische Erkrankungen. **Dosierungs- und Anwendungshinweise:** NeyArthros®-Sol/ NeyChondrin®-Sol wird nach Toleranzerzeugung mit ansteigenden Konzentrationen von NeyArthros® pro inj./NeyChondrin® pro inj. i. m. oder i. v. appliziert. Das maximale injektionsfreie Intervall ist 3 Tage. Bei einer Verlängerung der Intervalle, einer Wiederholung der Therapie oder der Änderung der Applikationsart ist eine Toleranzerzeugung notwendig. **Nebenwirkungen:** Bei Beachtung der Dosierungsrichtlinien ist nicht mit Nebenreaktionen zu rechnen. In Ausnahmefällen kann es bei allergisch disponierten oder vorsensibilisierten Patienten unter der vorgeschlagenen Dosierung zu Übelkeit, Pulsbeschleunigung oder Beklemmungsgefühl kommen. Gegenanzeigen und Wechselwirkungen sind bisher keine bekannt. **Zusammensetzung:** Ein Vial NeyArthros®-Sol enthält 15 mg Articulii fet. bov. Ursprungs. Ein Vial NeyChondrin®-Sol enthält 15 mg Organlysate bov. Ursprungs (Molekulargewicht < 1 Million) aus 1,5 mg Thymus fet., 0,75 mg Hypophyse, 0,75 mg Diencephalon, 0,45 mg Medulla spinal., 0,75 mg Gland. suprarenal., 0,15 mg Testes juv., 1,2 mg Hepar, 1,5 mg Pancreas, 1,5 mg Musculi, 3,0 mg Columna vertebral. fet., 0,75 mg Articulii fet., 0,45 mg Ren, 1,5 mg Placenta, 0,75 mg Nucleus pulp. **Packungsgröße, Darreichungsform und Preise:** (AVPr. incl. MwSt.): 1 OP NeyArthros®-Sol (15 mg m. Lösungsmittel) DM 104,52. 1 OP NeyChondrin®-Sol (15 mg m. Lösungsmittel) DM 104,52. **NeyArthros® und NeyChondrin®. Synthese-Produkte der Natur.**

Bitte Fachliteratur anfordern.

vitOrgan Arzneimittel GmbH, Postfach 4240
7302 Ostfildern 1, Telefon 07 11/448 12-0



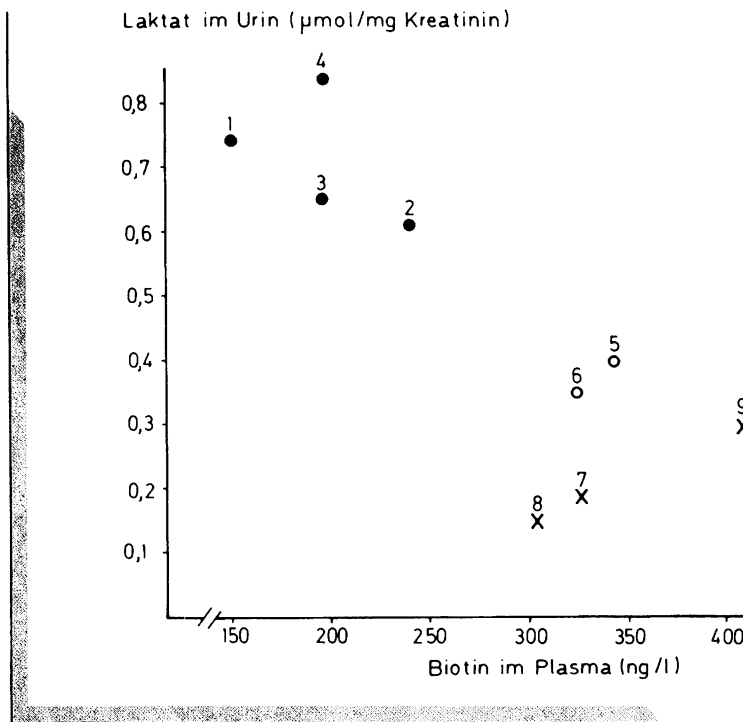


Abbildung 3 Laktatausscheidung im Urin und Biotinspiegel im Plasma bei 6 Epileptikern (1—4 mit Phenytoin, Primidon, Carbamazepin oder Phenobarbital behandelt, 5—6 mit Valproat monotherapiert) und 3 Kontrollpersonen

gen, daß die Erniedrigung des Biotins bei den behandelten Epileptikern tatsächlich biochemisch wirksam ist.

Über den Mechanismus der Reduktion der Biotin-Spiegel bei behandelten Epileptikern kann derzeit nur spekuliert werden. Der von uns beobachtete anfängliche Anstieg des Biotin-Spiegels bei Beginn der Antiepileptika-Therapie [42] könnte bedingt sein durch eine Blockierung der Biotinaufnahme ins Gewebe oder durch Freisetzung von Biotin aus Speichern durch Antiepileptika. Weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob kompetitive Interaktionen, Störungen der Absorption, hepatische Induktion von biotin-katabolisierenden und -verbrauchenden Enzymen oder Einflüsse auf die enterale Biotin-Synthese eine Rolle bei der Biotin-Verminderung unter Antiepileptika spielen.

Diskussion

Der Mangel an Biotin...

Unsere Resultate, wonach organische Säuren, die von Kindern

mit angeborenem Mangel an biotin-abhängigen Enzymen ausgeschieden werden, auch bei Epileptikern unter Phenytoin-, Primidon-, Carbamazepin und Phenobarbital-Therapie im Urin nachweisbar sind, bele-

... senkt die Carboxylaseaktivität und damit die Anfallsbereitschaft

Unsere ersten tierexperimentellen Ergebnisse mit Verminderung der paroxysmalen Aktivität im EEG biotin-depletierter epileptischer Mäuse bestätigen zunächst die Biotin-Hypothese und lassen weitere Untersuchungen auf diesem Gebiet

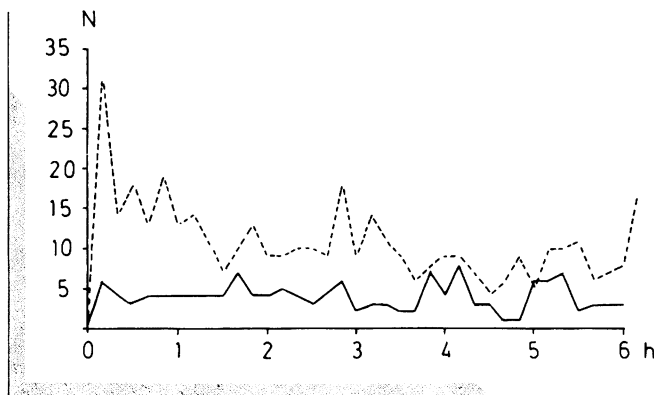


Abbildung 4 Zahl der Anfälle (N) in 10-Minuten-Intervallen über 6 Stunden bei Tottering-Mäusen ohne (gestrichelte Linie) und mit (durchgezogene Linie) Biotin-Depletion

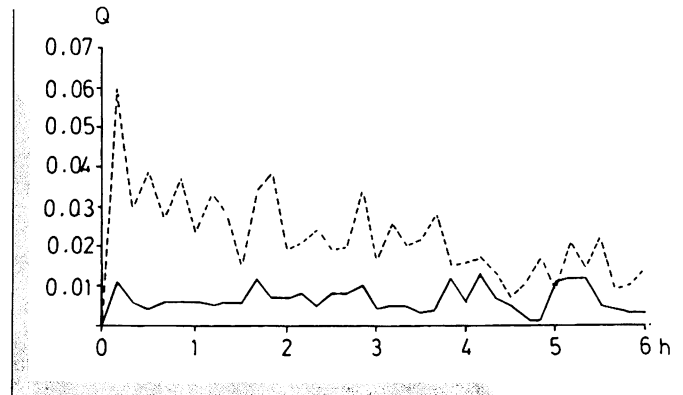


Abbildung 5 Epileptische Aktivität in Minuten/10 Minuten Ableitezeit (Q) über 6 Stunden bei Tottering-Mäusen ohne (gestrichelte Linie) und mit (durchgezogene Linie) Biotin-Depletion

erfolgsversprechend erscheinen. so dürften Bestimmungen von Carboxylasen im Gehirn von mit Antiepileptika behandelten Tieren ebenso interessant sein wie Tierversuche zur Frage einer antikonvulsiven Potenz von Biotin-Antagonisten wie Biotinsulfon, Norbiotin, Homobiotin oder Alpha-Dehydro-Biotin. Andererseits sollte in ähnlichen Untersuchungen wie beim Folat eine mögliche konvulsive Wirksamkeit von Biotin überprüft werden.

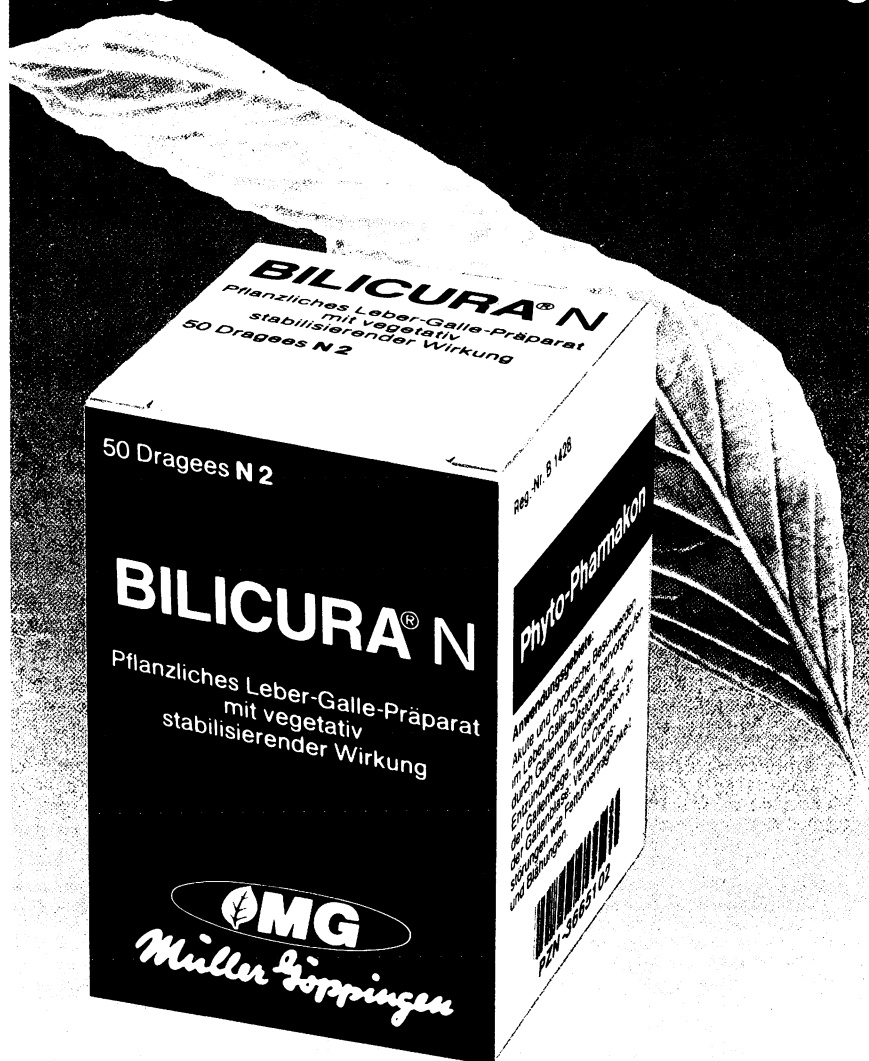
Danksagungen

Für die großzügige Unterstützung und Durchführung des überwiegenden Teils der Vitaminanalysen danke ich den Herren Dr. J.-P. Bonjour, Prof. Dr. G. Brubacher, Dr. C. Hornig, Dr. W. Schalch und Dr. J.-P. Vuilleumier von der Fa. Hoffmann-LaRoche, Basel, herzlich. Herrn Prof. Dr. H. Schmidt-Gayk bin ich für die Bestimmung von Folat und Vitamin B₁₂ zu Dank verpflichtet, Herrn Prof. Dr. Dr. C. C. Heuck für die Lipidanalysen. Frau Dr. R. Aichele-Wehrse und Frau Dr. M. Huck leisteten wertvolle Hilfe bei den tierexperimentellen Untersuchungen, Herr Prof. Dr. W. Kochen bei der Bestimmung der organischen Säuren im Urin. Frau Dr. L. Arab und die Herren Dr. B. Schellenberg und Prof. Dr. G. Schlierf stellten bereitwillig das Datenmaterial ihrer Heidelberg-Studie zur Verfügung. Für die statistische Bearbeitung danke ich Frau Dipl.-Statistikerin G. Kynast sowie den Herren Prof. Dr. H. Immich und Prof. Dr. N. Victor. Mein ganz besonderer Dank für die Mithilfe bei den Untersuchungen gilt Herrn Prof. Dr. P. Berlit. Die Studie wurde gefördert mit Mitteln der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Kr 659).

Literatur

- [1] Aarli J. A.: Drug-induced IgA deficiency in epileptic patients, Arch. Neurol., 33 (1976) 296—299
- [2] Andersen P., L. Mosekilde: Immunglobulin levels and autoantibodies in epileptics on long-term anticonvulsant therapy. Acta Med. Scand., 201 69—74 (1977)
- [3] Arab L., B. Schellenberg, G. Schlierf: Nutrition and health. A survey of young men and women in Heidelberg, Ann. Nutr. Metab., 26 (suppl. 1) 1—244 (1982)
- [4] Belsey R. E., H. F. DeLuca, J. T. Potts jr.: A rapid assay for 25-OH-vitamin D3 with-

Pflanzliches Leber-Galle-Präparat mit vegetativ-stabilisierender Wirkung



Standardisierte Phytopharmaka
...natürlich von Müller Göppingen

Durch Kava-Kava-Extrakt dämpft Bilicura N vegetativ ausgelöste Überreizungen des Leber-Galle-Traktes. Spezifisch in diesem Bereich wirkende Extrakte normalisieren die Funktionsabläufe. Dadurch werden Verdauungsstörungen wie auch Schmerzen im Oberbauch nachhaltig gebessert.

Zusammensetzung: 1 Dragee enthält: Extr.Riz. Kava-Kava sicc. c. Meth. 95% (V/V) parat. stand. auf 5% Kavapyrone 30 mg, Extr. Fol. Cynarae sicc. c. Aqua parat. stand. auf 2% Cynarinderivate 40 mg, Extr. Fruct. Cardui Mariae sicc. c. Meth. 95% (V/V) parat. stand. auf 10% Silymarin 50 mg, Fel. tauri sicc. pulv., standard. auf 45% Cholsäuregehalt 30 mg, Oleum Menthae pip. 5 mg.
Anwendungsgebiete: Akute und chronische Hepato-Cholepathien, neurodystone Funktionsstörungen im Leber-Galle-Verdauungssystem; Dyskinesien der Gallenwege, Cholangitis, Cholestektomiesyndrom, Galleabflußstörungen, Fett-unverträglichkeit, Meteorismus

Gegenanzeigen: Verschuß-Ikterus, schwere Leberschäden, Coma hepaticum, Gallenblasenentzündungen, Gallensteine. Bekannte Allergie gegen Artischocken und andere Korbblütler.

Dosierung: 3 mal täglich 1 Dragee zum Essen einnehmen. Bei Bedarf kann die Dosis auf 3mal 2 Dragees gesteigert werden.

Handelsformen: OP mit 50 Dragees N2, OP mit 100 Dragees N3, Anstaltspackung

Stand: Januar 1990

MG
Müller Göppingen

Chemisch-Pharmazeutische Fabrik Göppingen
Carl Müller, Apotheker, GmbH u. Co. KG,
7320 Göppingen

- out preparation chromatography, *J. Clin. Endocr.* 38, 1046 (1974)
- [5] Berlit P., K.-H. Krause, C. C. Heuck, B. Schellenberg: Serum lipids and anticonvulsants, *Acta Neurol. Scand.*, 66, 328—334 (1982)
- [6] E. Beutler: Drug-induced anemia, *Fed. Proc.*, 31, 141—146 (1972)
- [7] Bonjour J.-P.: Vitamins and alcoholism. III. Vitamin B6, *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, 50, 215—230 (1980)
- [8] Bonjour J.-P.: Biotin-dependent enzymes in inborn errors of metabolism in humans, *Wld. Rev. Nutr. Diet.*, 38, 1—88 (1981)
- [9] Bonjour J.-P.: Biotin. In: L. J. Machlin (eds.): *Handbook on Vitamins*, Marcel Dekker, New York 1984, S. 403—435
- [10] Botez M. I., F. Fontaine, T. Botez, J. Bachevalier: Folate-responsive neurological and mental disorders. Report of 16 cases, *Eur. Neurol.*, 16, 230—246 (1977)
- [11] Botez M. L., C. Joyal, U. Maag, J. Bachevalier: Cerebrospinal fluid and blood thiamine concentrations in phenytoin-treated epileptics, *Can. J. Neurol. Sci.*, 9, 37—39 (1982)
- [12] Bothe V., H. Schmidt-Gayk, F.-P. Armbruster, E. Mayer: Assay for the diagnosis of hyper- and hypovitaminosis D, *Ärzt. Lab.* 30, 151—156 (1984)
- [13] Brubacher G., J. P. Vuilleumier: Vitamin C. In: Curtis H. C., M. Roth (eds): *Clinical Biochemistry, Principles and Methods*, Vol. 2. DeGruyter, Berlin—New York 1974, S. 989—997
- [14] Carney M. W. P.: Serum vitamin B12 values in 374 psychiatric patients. *Behav. Neuropsychiatry* 1, 19—28 (1969)
- [15] Chanarin I., J. Laidlaw, L. W. Loughbridge: Megaloblastic anaemia due to phenobarbitone. The convulsant action of therapeutic doses of folic acid. *Br. Med. J.* 1, 1099—1102 (1960)
- [16] Cowan M. J., D. W. Wara, S. Packman, A. J. Ammann, M. Yoshino, L. Sweetman, W. L. Nyhan: Multiple biotin-dependent carboxylase deficiencies associated with defects in T-cell and B-cell immunity. *Lancet* ii, 115—118 (1979)
- [17] Daghir N. J., S. L. Balloun: Vitamin B6 and cholesterol metabolism in the chick, *Poult. Sci.* 41, 1868—1879 (1962)
- [18] Dam H., G. Kristensen, G. K. Nielsen, E. Sondergaard: Effect of pyridoxine deficiency on cholesterol and polyenoic fatty acids in chicks, *Acta Physiol. Scand.* 44, 67—79 (1958)
- [19] Davis R. E., P. A. Reed, B. K. Smith: Serum pyridoxal, folate, and vitamin B12 levels in institutionalized epileptics. *Epilepsia* 16, 463—468, (1975)
- [20] De Vivo D. C., M. W. Haymond, M. P. Leckie, Y. L. Busmann, D. B. McDougal, A. S. Pagliara: The clinical and biochemical implications of pyruvate carboxylase deficiency, *J. Clin. Endocr. Metab.* 45, 1281—1296 (1977)
- [21] Dreyfuss P. M.: Clinical application of blood transketolase determinations. *New Engl. J. Med.* 267, 596—598 (1962)
- [22] Fontana A., P. J. Grob, R. Sauter, H. Joller: IgA deficiency, epilepsy, and hydantoin medication. *Lancet* ii, 228—231 (1976)
- [23] Frigg M., G. Brubacher: Biotin deficiency in chicks fed a wheat based diet. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 46, 314—321 (1976)
- [24] Glatzle D., W. F. Körner, S. Christeller, O. Wiss: Method for the detection of a biochemical riboflavin deficiency stimulation of NADPH2-dependent glutathione reductase from human erythrocytes by FAD in vitro investigations on the vitamin B2 status in healthy people and geriatric patients. *Intern. J. Vitam. Nutr. Res.* 40, 166—183 (1970)
- [25] Gutcho S., L. Mansbach: Simultaneous radioassay of serum vitamin B12 and folic acid. *Clin. Chem.* 23, 1609—1614 (1977)
- [26] Heilmann E.: Orale Kontrazeptiva und Vitamine, *Dtsch. Med. Wschr.* 104, 144—146 (1979)
- [27] Hendel J., M. Dam, L. Gram, P. Winkel, I. Jorgensen: The effects of carbamazepine and valproate on folate metabolism in man, *Acta Neurol. Scand.* 69, 226—231 (1984)
- [28] Heuck C. C., G. Schlierf: Simplified immunonephelometric quantitation of apolipoprotein B in hyperlipemic serum, *Clin. Chem.* 25, 782—788 (1979)
- [29] Hommes O. R.: Folate and epilepsy. *Res. Clin. Forums* 2, 91—101 (1980)
- [30] Horwitz S. J., F. A. Klipstein, R. E. Lovelace: Folic acid and neuropathy in epilepsy. *Lancet* ii, 1305—1306 (1967)
- [31] Horwitz S. J., F. A. Klipstein, R. E. Lovelace: Relation of abnormal folate metabolism to neuropathy developing during anticonvulsant drug therapy, *Lancet* i, 563—565 (1968)
- [32] Howard L., C. Wagner, S. Schenker: Malabsorption of thiamin in folate-deficient rats, *J. Nutr.* 104, 1024—1032 (1974)
- [33] Iwami T., M. Okada: Stimulation of cholesterol metabolism in pyridoxine-deficient rats. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 28, 77—84 (1982)
- [34] Kendle E. M.: Megaloblastic anaemia during anticonvulsant therapy. *Delaware Med. J.* 41, 147—149 (1969)
- [35] Klipstein F. A.: Subnormal serum folate and macrocytosis associated with anticonvulsant drug therapy. *Blood* 23, 68—86 (1964)
- [36] Korczyn A. D., M. Elian, R. Don, B. Bornstein: Phenytoin and folate deficiency: Failure to show dose dependency. *J. Neurol.* 207, 151—153 (1974)
- [37] Krause K.-H.: Biotin-Erniedrigung unter antiepileptischer Behandlung: Ein Beitrag zur möglichen Wirkungsweise von Antikonvulsiva. *Hochschul-Verlag, Freiburg* 1983
- [38] Krause K.-H.: Nebenwirkungen von Antiepileptika bei Langzeitmedikation. Springer, Berlin—Heidelberg—New York—London—Paris—Tokyo 1988
- [39] Krause K.-H.: P. Berlit, J.-P. Bonjour: Erniedrigung des Biotins als möglicher Faktor im Wirkmechanismus von Antiepileptika, *Arch. Psychiatr. Nervenkr.* 231, 141—148 (1982a)
- [40] Krause K.-H., P. Berlit, J.-P. Bonjour, H. Schmidt-Gayk, B. Schellenberg, J. Gillen: Vitamin status in patients on chronic anticonvulsant therapy. *Int. J. Vit. Nutr. Res.* 52, 375—385 (1982b)
- [41] Krause K.-H., P. Berlit, G. Kynast: Zur Neurotoxizität von Antiepileptika bei Langzeitbehandlung. In: Gänshirt H., P. Berlit, G. Haack (eds.): *Kardiovaskuläre Erkrankungen und Nervensystem, Neurotoxikologie, Probleme des Hirntodes*. Springer, Berlin—Heidelberg—New York—Tokyo 1985a, S. 471—479
- [42] Krause K.-H., J.-P. Bonjour, P. Berlit, W. Kochen: Biotin status of epileptics, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 447, 297—313 (1985b)
- [43] Krause K.-H., J.-P. Bonjour, P. Berlit, G. Kynast, H. Schmidt-Gayk, L. Arab: B-vitamins in epileptics. *Biblthca Nutr. Dieta* 38, 154—167 (1986)
- [44] Krause K.-H., H. Schmidt-Gayk, D. Gutsch, G. Gutsch: Serumfolsäurespiegel unter antiepileptischer Langzeittherapie, *Arch. Psychiatr. Nervenkr.* 228, 91—94 (1980)
- [45] Lane M., C. P. Alfrey jr.: Anemia of human riboflavin deficiency. *Blood* 25, 432—442 (1965)
- [46] Lipid Research Clinics Laboratory Manual: I. DHEW Na (NIH) National Heart and Lung Institute, Bethesda (1974) 75—628
- [47] Löscher W.: Genetic animal models of epilepsy as a unique resource for the evaluation of anticonvulsant drugs. A review. *Meth. Find. Exptl. Clin. Pharmacol.* 6, 531—547 (1984)
- [48] Majumdar S. K.: Pyridoxine deficiency due to anticonvulsants. *J. Indian M. A.* 76, 187—188 (1981)
- [49] Malpas J. S., G. H. Spray, L. J. Witts: Serum folic acid and vitamin B12 levels in anticonvulsant therapy, *Brit. Med. J.* 1, 955—957 (1966)
- [50] Martinez-Figueroa A., R. H. Johnson, D. G. Lambie, R. A. Shakir: The role of folate deficiency in the development of peripheral neuropathy caused by anticonvulsants. *J. Neurol. Sci.* 48, 315—323 (1980)
- [51] Maxwell J. D., J. Hunter, D. A. Stewart, S. Ardeman, R. Williams: Folate deficiency after anticonvulsant drugs: An effect of hepatic enzyme induction? *Br. Med. J.* 1, 297—299 (1972)
- [52] Meyer-Wahl L.: Folsäuremangel als Ursache für Kleinhirnatrophien bei antiepileptischer Langzeitmedikation. *Nervenarzt* 51, 619—622 (1980)
- [53] Munnich A., A. Fischer, J. M. Saudubray, C. Griscelli, F. X. Coude, H. Ogier, C. Charpentier, J. Frezel: Biotin-responsive immunoregulatory dysfunction in multiple carboxylase deficiency. *J. Inher. Metab. Dis.* 4, 113—114 (1981)
- [54] Munoz-Garcia D., T. Del Ser, F. Bermejo, F. Sarabia-Carcia: Folic acid and vitamin B12 in long-term anticonvulsant therapy. *Mt. Sinai J. Med.* 50, 517—521 (1983)
- [55] Norris J. W., R. F. Pratt: Folic acid deficiency and epilepsy, *Drugs* 8, 366—385 (1974)
- [56] Ohtsuka Y., M. Matsuda, T. Ogino, K. Kobayashi, S. Ohtahara: Treatment of the West syndrome with high-dose pyridoxal phosphate. *Brain Dev.* 9, 417—420 (1987)
- [57] Reinken L.: The influence of antiepileptic drugs on vitamin B6 metabolism. *Acta Vitaminol. Enzymol.* 29, 252—254 (1975)
- [58] Reinken L., O. Dapunt, H. Kammerlander: Vitamin B6-Verarmung bei Einnahme oraler Kontrazeptiva. *Intern. Z. Vit. Ern. Forsch.* 43, 20—27 (1972)
- [59] Reynolds E. H.: Mental effects of anticonvulsants, and folic acid metabolism. *Brain* 91, 197—214 (1968)
- [60] Reynolds E. H.: Folate metabolism and anticonvulsant therapy. *Proc. R. Soc. Med.* 67, 68 (1974)
- [61] Reynolds E. H., I. Chanarin, G. Milner, D. M. Matthews: Anticonvulsant therapy, folic acid and vitamin B12 metabolism and mental symptoms. *Epilepsia* 7, 261—270 (1966)
- [62] Reynolds E. H., R. H. Mattson, B. B. Gallagher: Relationship between serum and cerebrospinal fluid anticonvulsant drugs and folic acid concentrations in epileptic patients. *Neurology (Minneapolis)* 21, 394 (1971)
- [63] Robson L. C., M. R. Schwarz: Vitamin B6 deficiency and the lymphoid system. II. Effects of vitamin B6 deficiency in utero on the immunological competence of the

- off-spring, *Cell. Immunol.* 16, 145–152 (1975)
- [64] Rosenberg I. H., H. A. Godwin, R. R. Streiff, W. B. Castle: Impairment of intestinal deconjugation of dietary folate, *Lancet* ii, 530–532 (1968)
- [65] Sander J. E., N. Malmud, M. J. Cowan, S. Packman, A. J. Ammann, D. W. Wera: Intermittent ataxia and immunodeficiency with multiple carboxylase deficiencies: a biotin-responsive disorder. *Ann. Neurol.* 8, 544–547 (1980)
- [66] Schouten H., L. W. Van Eps Statius, A. M. Struyker Boudier: Transketolase in blood. *Clin., Chim. Acta* 10, 474–476 (1964)
- [67] Scott D.: Clinical biotin deficiency („egg white injury“). Report of a case with some remarks on serum cholesterol. *Acta Med. Scand.* 162, 69–70 (1958)
- [68] Scriver C. R., D. T. Whelan: Glutamic acid decarboxylase in mammalian tissue outside the central nervous system, and its possible relevance to hereditary vitamin B6 dependency with seizures. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 166, 83–96 (1969)
- [69] Shorvon S. D., E. H. Reynolds: Anticonvulsant peripheral neuropathy: a clinical and electrophysiological study of patients on a single treatment with phenytoin, carbamazepine or barbiturates. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 45, 620–626 (1982)
- [70] Slavin B. N., G. M. Fenton, M. Laundy, E. H. Reynolds: Serum immunoglobulins in epilepsy. *J. Neurol. Sci.* 23, 353–357 (1974)
- [71] Sonnemann E.: Allgemeine Lösungen multipler Testproblematik. *EDV Med. Biol.* 13, 120–128 (1982)
- [72] Swell L., M. D. Law, P. E. Schools, C. R. Treadwell: Tissue lipid fatty acid composition in pyridoxine-deficient rats. *J. Nutr.* 74, 148–152 (1974)
- [73] Thomson A. D., O. Frank, B. De Angelis, H. Baker: Thiamin depletion induced by dietary folate deficiency in rats. *Nutr. Rep. Internat.* 6, 107–110 (1972)
- [74] Tisman G.: Phenytoin, conjugases, and folate depletion. *Lancet* ii, 800–801 (1969)
- [75] Tracis S., F. Monaco, G. P. Sechi, A. Moglia, R. Mitani: Long-term therapy with carbamazepine: effects on nerve conduction velocity. *Eur. Neurol.* 22, 410–416 (1983)
- [76] Vijayammal P. L., P. A. Kurup: Pyridoxine and atherosclerosis: role of pyridoxine in the metabolism of lipids and glycosaminoglycans in rats fed normal and high fat, high cholesterol diets containing 16% casein. *Aust. J. Biol. Sci.* 31, 7–20 (1978)
- [77] Vogel R. J.: Gingival hyperplasia and folic acid deficiency from anticonvulsive drug therapy: A theoretical relationship. *J. Theoret. Biol.* 67, 269–278 (1977)
- [78] Vuilleumier J. P., H. E. Keller, D. Gysel, F. Hunziker: Clinical chemical methods for the routine assessment of the vitamin status in human populations. Part I: The fat-soluble vitamins A and E, and β -carotene. *Internat. J. Vit. Nutr. Res.* 53, 265–272 (1983a)
- [79] Vuilleumier J.-P., H. E. Keller, R. Rettenmaier, F. Hunziker: Clinical chemical methods for the routine assessment of the vitamin status in human populations. Part II: The water-soluble vitamins B1, B2 and B6. *Internat. J. Vit. Nutr. Res.* 53, 359–370 (1983b)
- [80] Weber H., T. Wegmann: Atlas der klinischen Enzymologie, appendix methods. Thieme, Stuttgart 1968, S. 8
- [81] Weitbrecht W.-U., K.-J. Preuss, K. Warekka, B. Neundörfer: Einfluß der Antikonvulsiva auf die Serumimmunglobuline, In: Hallen O., J. G. Meyer-Wahl, J. Braun (eds): *Epilepsie* 82, Einhorn-Press, Wandsbek 1984
- [82] Williams M. A., D. J. McIntosh, I. Hincenbergs: Changes in fatty acid compositions in liver lipid fractions of pyridoxine-deficient rats fed cholesterol. *J. Nutr.* 88, 193–201 (1966)
- [83] Willis-Carr J. I., R. L. St. Pierre: Effects of vitamin B6 deficiency on thymic epithelial-cells and T-lymphocyte differentiation. *J. Immunol.* 120, 1153–1159 (1979)
- [84] Woodbury D. M.: Phenytoin: Proposed mechanisms of anti-convulsant action, in: Glaser G. H., J. K. Penry and D. M. Woodbury (eds): *Antiepileptic Drugs: Mechanisms of Action*. Raven Press, New York 1980, S. 447–471
- [85] Woodbury D. M., L. T. Rollins, M. D. Gardner, W. L. Hirschi, J. R. Hogan, M. L. Rallison, G. S. Tanner, D. A. Brodie: Effects of carbon dioxide on brain excitability and electrolytes, *Am. J. Physiol.* 192, 79–90 (1958)
- [86] Zöllner N., D. Eberhagen: Untersuchung und Bestimmung der Lipide im Blut. Springer, Berlin—Heidelberg—New York 1965

Priv.-Doz. Dr. K.-H. Krause, Friedrich-Baur-Institut, Medizinische Klinik Innenstadt der Universität, Ziemssenstr. 1a, 8000 München 2